

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 51/70

C 07 d, 27/10

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



②

Deutsche Kl.:

12 p, 6

12 p, 2

30 h, 2/36

Patentamt
 Patentschrift

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2242 382

Aktenzeichen: P 22 42 382.1

Anmeldetag: 29. August 1972

Offenlegungstag: 15. März 1973

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum:

4. September 1971

3. Mai 1972

⑰

Land:

Großbritannien

⑱

Aktenzeichen:

41322-71

20536-72

⑲

Bezeichnung:

Neue Piperazinverbindungen

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder:

Pfizer Corp., Colon (Panama)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Werth, A. van der, Dr.-Ing.; Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr.;
 Patentanwälte, 2000 Hamburg und 8000 München

㉓

Als Erfinder benannt:

Cross, Peter Edward, Canterbury, Kent (Großbritannien)

㉔

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-OS 1 695 390 24. 2. 72

FR-PS 1 300 728

CH-PS 494 766

US-PS 3 170 926

CH-PS 495 368

US-PS 3 398 151

BE-PS 693 497

US-PS 3 558 777

DT-OS 1 795 145 27. 1. 72

BE-PS 620 234

DT-OS 1 937 811

BE-PS 620 235

OE-PS 284 127

BE-PS 620 236

DT-OS 2 009 685

DT 2242 382

PATENTANWÄLTE

DR. ING. A. VAN DER WERTH

21 HAMBURG 90

WILSTORFER STR. 32 • TEL. (0411) 77 05 61

DR. FRANZ LEDERER

8 MÜNCHEN 80

LUCILE-GRAHN-STR. 22 • TEL. (0811) 44 08 46

2242382

München, den 21. August 1972

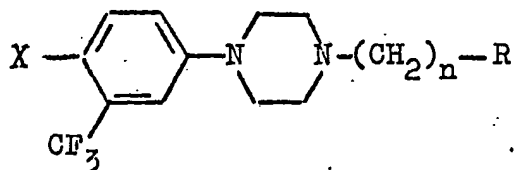
PLC 178/178A

Anmelder: PFIZER CORPORATION, Colon, Panama

Neue Piperazinverbindungen

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen mit anorektischen Eigenschaften und betrifft insbesondere eine Klasse neuer 1-(3-Trifluor-methyl-phenyl)-4-(cyclo-amido-alkyl) piperazine, welche anorektische Eigenschaften von guter Dauerwirkung und geringer oder keiner Aktivität auf das Zentralnervensystem oder die Cardiovascularaktivität besitzen und wenig Neigung zur Entwicklung von Drogentoleranz zeigen. Die Verbindungen sind daher besonders wertvoll für die Bekämpfung einer Neigung zur Fettleibigkeit durch Verringerung des Appetits beim Menschen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen die allgemeine Formel



(I)

309811/1177

2242382

worin bedeuten:

R eine Succinimid-, Glutarimid-, 2,4-Dioxo-1(oder 3)-imidazolidinyl- oder 2,4-Dioxo-1(oder 3)-hexahydropyrimidinylgruppe, wobei die zwei letzten Gruppen wahlweise an dem Iminostickstoffatom mit einer Methyl- oder Äthylgruppe substituiert sein können;

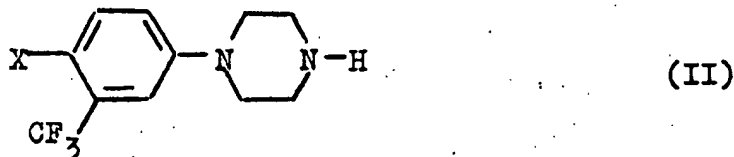
X ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom; und
n 2 oder 3.

Eingeschlossen sind die nichtgiftigen Säure-Additionssalze solcher Verbindungen.

Nichtgiftige Säure-Additionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden aus Säuren, welche nichtgiftige Anionen enthaltende Additionssalze bilden, z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder saures Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Oxalat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat, Saccharat und p-Toluölsulfonat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf verschiedene Weisen hergestellt werden:

(1) Ein 1-Aryl-piperazin der Formel



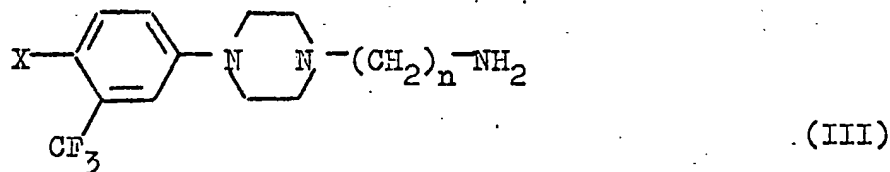
wird umgesetzt mit einem ω -R-substituierten Alkylhalogenid der Formel $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}$, worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, unter Erwärmen in einem trockenen inerten organischen Lösungsmittel, z.B. trockenem Dimethylformamid, in Anwesenheit einer Base, z.B. Kaliumcarbonat. Wenn das ω -R-substituierte Alkylhalo-

2242382

genid das Chlorid oder das Bromid ist, ist die Anwesenheit eines Alkalijodids, z.B. Kaliumjodid, vorteilhaft.

Das Produkt kann isoliert werden als freie Base durch Zusatz von Wasser zu der gekühlten Reaktionsmischung, Extraktion mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, und Eindampfen der zuvor gewaschenen organischen Lösung im Vakuum bis zur Trockene, oder stattdessen durch Eindampfen der Reaktionsmischung im Vakuum bis zur Trockene, Extraktion mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, Entfernen des ungelösten Rückstands aus der Lösung durch Filtrieren, Waschen des Filtrats mit Wasser und Eindampfen der organischen Lösung im Vakuum zur Trockene. Reinigung des rohen Produktes kann dann in üblicher Weise durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Petroläther, bewirkt werden, um die freie Base zu erhalten, oder durch Bilden des Säure-Additionssalzes, z.B. des Hydrochlorids, durch Zusatz der betreffenden Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, zu einer Lösung der rohen Base, z.B. in Diäthyläther, Abfiltrieren des Niederschlags und Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methanol, um das reine Säure-Additionssalz zu gewinnen.

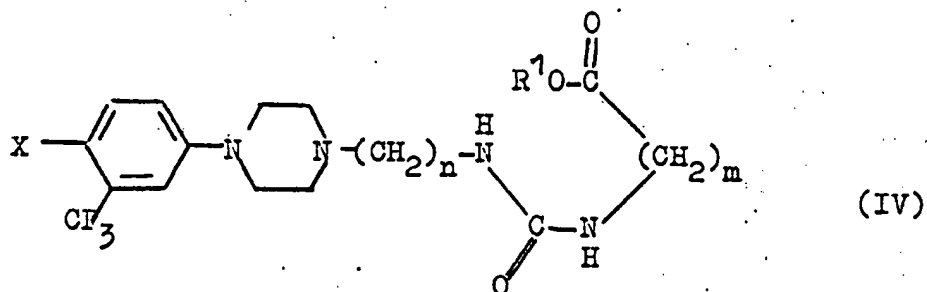
(2) Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen, worin R in der Formel 1 die 2,4-Dioxo-3-imidazolidinyl- oder die 2,4-Dioxo-3-hexahydropyrimidinylgruppe bedeutet, wird ein ω -(4-Aryl-1-piperazinyl)-alkylamin der Formel



mit einem niederen Alkylisocyanatoacetat oder β -Isocyanato-

2242382

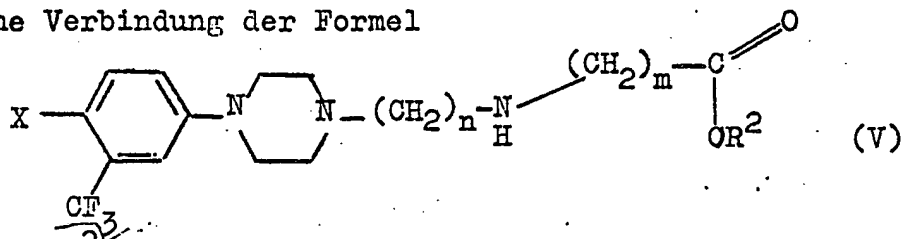
propionat umgesetzt, wobei die niedere Alkylgruppe vorzugsweise eine Methyl- oder eine Äthylgruppe ist, unter Erwärmen in einem geeigneten reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, z.B. Benzol, um eine Verbindung der Formel



zu erzeugen, worin R^1 die niedere Alkylgruppe bedeutet und m 1 oder 2 ist. Das Produkt der Formel (IV) kann isoliert werden durch Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum und kann durch Umkristallisation des festen Rückstandes gereinigt werden, welcher erforderlichenfalls aus einem gummiartigen Rückstand durch Verreiben in z.B. Petroläther und Dekantierung aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. wässriger Methanollösung, gebildet wurde.

Ringschluss durch Eliminieren des Alkohols, R^1OH , um die erfindungsgemäße Verbindung zu bilden, wird dann bewirkt durch Erwärmen der Verbindung der Formel (IV), beispielsweise unter Verwendung eines Ölbad als Wärmequelle bei einer Temperatur von etwa $200^{\circ}C$ während mehrerer Stunden, worauf die sich ergebende feste Masse gekühlt und durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einer Mischung von Benzol und Petroläther, gereinigt wird. Gewünschtenfalls kann das Säure-Additionssalz in üblicher Weise, wie bei der Methode (1) beschrieben, gebildet werden, welches z.B. aus Methanol zwecks Reinigung umkristallisiert wird.

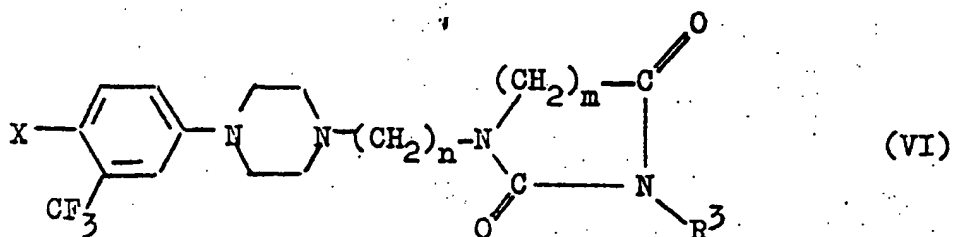
(3) Um erfindungsgemäße Verbindungen herzustellen, worin R in der Formel (I) eine 2,4-Dioxo-3-methyl(oder Äthyl)-1-imidazolidinyl- oder 2,4-Dioxo-3-methyl(oder Äthyl)-1-hexahydropyrimidinylgruppe bedeutet, wird ein Amin der Formel (III) umgesetzt mit einem niederen Alkylhaloacetat, $\text{Hal-CH}_2\text{COOR}^2$, oder β -Halopropionat, $\text{Hal-CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^2$, worin die niedere Alkylgruppe, R^2 , und das Halogenatom, Hal, vorzugsweise eine Methyl- oder eine Äthylgruppe und ein Chlor- oder Bromatom sind, in einem geeigneten reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, z.B. Benzol, in Gegenwart einer Base, z.B. Triäthylamin, bei Raumtemperatur unter Rühren während mehrerer Stunden. Das Produkt, eine Verbindung der Formel



worin R^2 die niedere Alkylgruppe und m 1 oder 2 ist, kann isoliert werden durch Zusatz von Wasser zu dem Reaktionsgemisch, Alkalischemachen z.B. mit Natriumhydroxydlösung, Abtrennen von der organischen Schicht, Extrahieren der wässrigen Lösung mit frischem Lösungsmittel, z.B. Benzol, Vereinigung der organischen Lösungen und Eindampfen zur Trockene im Vakuum. Die angefallene rohe freie Base kann dann unmittelbar in dem Endstadium der Synthese benutzt oder zuerst durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt werden.

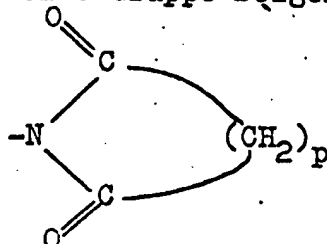
Die freie Base von der vorhergehenden Stufe der Formel (V) wird dann umgesetzt mit Methyl-(oder Äthyl-)isocyanat, R^3NCO , in einem geeigneten reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, bei erhöhter Temperatur, um eine Verbindung der Formel

2242382

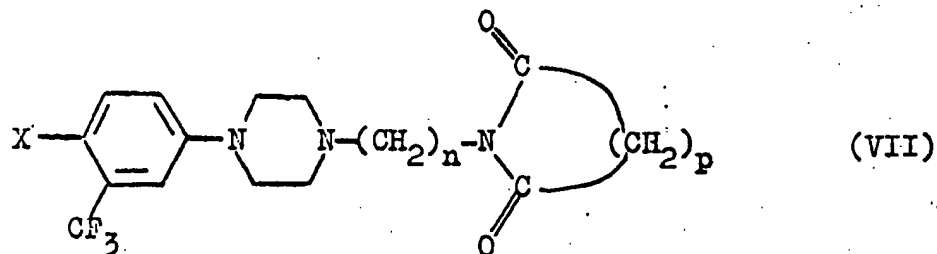


zu gewinnen, welche durch Eindampfen im Vakuum isoliert und wie bei der Methode (1) gereinigt werden kann.

(4) Um erfindungsgemäße Verbindungen zu gewinnen, worin R der Formel (I) eine Succinimido- oder Glutarimidogruppe darstellt, d.i. eine Gruppe folgender Struktur:



worin p 2 oder 3 ist, wird ein Amin der Formel (III) umgesetzt mit Bernsteinsäureanhydrid (p = 2) oder Glutarsäureanhydrid (p = 3), entweder in Lösung in einem geeigneten trockenen reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, z.B. trockenem Pyridin, bei einer erhöhten Temperatur, oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei einer erhöhten Temperatur, z.B. bei etwa 200° C, unter Verwendung eines Ölbadess als Wärmequelle, um die Beseitigung von Wasser zwischen den Reagentien mit Erzeugung der erfindungsgemäßen Verbindung folgender Formel zu bewirken:



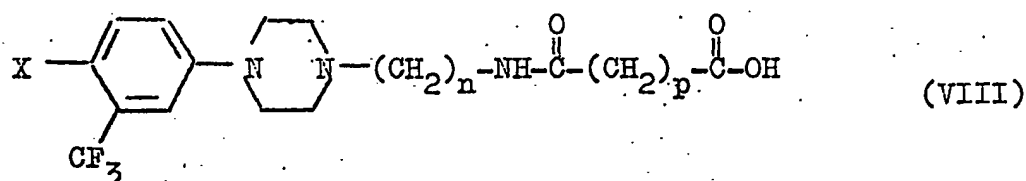
./7

309811/1177

2242382

Das Produkt kann isoliert und gereinigt werden durch anfängliches Entfernen eines gegebenenfalls verwendeten Lösungsmittels, durch Eindampfen im Vakuum und in beiden Fällen durch Umkristallisieren des Reaktionsrückstandes. Gewünschtenfalls kann ein Säure-Additionssalz dann hergestellt und in üblicher Weise gereinigt werden.

Ein Nebenprodukt der Reaktion, das entsprechende Bernstein- säure- oder Glutarsäure-Halbamid der Formel



dessen Anwesenheit durch Prüfung des Infrarotabsorptions- spektrums des rohen Reaktionsproduktes festgestellt werden kann, kann gebildet werden. In einem solchen Fall kann es in das gewünschte Produkt der Formel (VII) durch Erhitzen in siedendem Essigsäureanhydrid übergeführt werden, wonach das Lösungsmittel durch Verdampfen im Vakuum entfernt und der Rückstand wie zuvor gereinigt wird.

Die als Ausgangsmaterial bei den Methoden (2) bis (4) ver- wendete Verbindung der Formel (III), worin X ein Wasser- stoffatom bedeutet und n 2 ist, ist offenbart in dem er- sten Zusatz Nr. 93884 zu dem französischen Patent Nr. 1 537 901. Diese besondere Verbindung und andere der For- mel (III), worin X und n die Bedeutung wie eben definiert haben, können hergestellt werden durch die darin beschrie- bene Methode oder analoge Methoden durch Umsetzen unsub- stituierter oder der geeigneten Halo-substituierten 1-(3- trifluormethylphenyl)-piperazine mit Chloracetonitril und Reduktion des Produktes.

2242382

Stattdessen kann 1-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin oder sein Halo-substituiertes Derivat umgesetzt werden entweder mit Chloracetamid oder β -Chlorpropionamid unter Rückflußbedingungen in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, z.B. Äthanol, und in Anwesenheit einer Base, z.B. Triäthylamin, und das isolierte Produkt kann zu dem gewünschten 1-Aryl-4-(ω -aminoalkyl)-piperazin der Formel (III) durch Verwendung von beispielsweise Natriumdihydrobis[2-methoxyäthoxy]-aluminat in Benzollösung reduziert werden.

Als dritte Alternative kann das geeignete 1-Aryl-piperazin umgesetzt werden mit ω -Brom-äthylamin oder -propylamin als Hydrobromidsalz unter Rückflußbedingungen in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, z.B. Äthanol, und in Gegenwart einer Base, z.B. Natriumbicarbonat, worauf das Produkt der Formel (III) aus der Reaktionsmischung isoliert wird.

(5) Erfindungsgemäße Verbindungen, worin X in der Formel (I) einen Halogensubstituenten darstellt, werden hergestellt aus Verbindungen der Formel (I), worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, durch geeignete kernaromatische Halogenierung unter Verwendung wohlbekannter Arbeitsweisen.

(6) Um erfindungsgemäße Verbindungen herzustellen, worin X in der Formel (I) ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, wird eine Verbindung der Formel (I), worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, derart nitrosiert, daß die Nitrosogruppe an der 4-Stellung der 3-Trifluor-methylphenyl-gruppe eingebaut wird, worauf die Nitrosogruppe zu einer Aminogruppe reduziert wird; die amino-substituierte Verbindung wird einer Diazotierung unterworfen, gefolgt von der Sandmeyer-Reaktion, unter Verwendung von Cuprochlorid oder -bromid, um

2242382

das chlor- oder brom-substituierte Endprodukt zu erhalten. Die Nitrosierungsreaktion wird geeigneterweise ausgeführt durch langsames Zufügen einer wässrigen Lösung von Natriumnitrit zu einer Lösung der Ausgangsverbindung als Salz, z.B. des Hydrochlorids, in konzentrierter Salzsäure unter kräftigem Rühren, wobei die Anfangstemperatur der Mischung niedrig gehalten wird, z.B. auf etwa -5° C. Im allgemeinen wird sich eine dicke Suspension bilden und die festen Anteile können daraus durch Filtrieren gewonnen und unmittelbar in der nächsten Stufe benutzt werden.

Reduzieren der 4-Nitroso-3-trifluormethylphenylverbindung zur entsprechenden 4-amino-substituierten Verbindung wird in geeigneter Weise bewirkt durch Erhitzen mit Zinn und verdünnter Salzsäure unter Rückflußbedingungen während mehrerer Stunden, obwohl mehrere andere Reduktionsmethoden möglich sind, z.B. Verwendung von Eisen oder Zink mit Salz- oder Essigsäure, Zink- oder Titanchlorid mit Salzsäure, und Hydrierung in Anwesenheit von solchen Katalysatoren, wie Raney-Nickel, Platin oder Platinoxyd, bei Raumtemperatur und atmosphärischem oder etwas höherem Druck. Das Produkt wird isoliert durch Entfernen des Niederschlags aus der gekühlten Reaktionsmischung, Basischmachen der Lösung, z.B. durch Zusatz von wässriger Natriumhydroxydlösung, und Extrahieren des Produkts in ein organisches Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, und schließliches Eindampfen der Lösung im Vakuum zur Trockne. Reinigung des Produkts kann bewirkt werden gewünschtenfalls durch Umkristallisieren, oder das Rohprodukt kann unmittelbar in der nächsten Stufe benutzt werden.

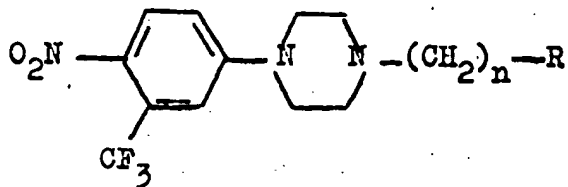
Die Diazotierung wird zweckmäßigerweise durch langsamen Zusatz einer wässrigen Lösung von Natriumnitrit in Portionen zu einer gekühlten Lösung der Aminoverbindung in Salz-

2242382

oder Schwefelsäure bewirkt, bis z.B. durch eine positive Prüfung mit Stärke-Jodid-Indikatorpapier festgestellt worden ist, daß überschüssige salpetrige Säure zugegen ist. Die sich ergebende Lösung des Diazoniumchlorids oder -sulfats kann dann als solche bei der nachfolgenden Sandmeyer-Reaktion benutzt werden.

Für die Herstellung der Chlorverbindung nach dem Sandmeyer-Verfahren wird eine Lösung eines Äquivalents an Cuprochlorid in Salzsäure zu der eiskühlten Diazotierungsreaktionslösung zugegeben, wobei in diesem Fall die Diazotierung unter Verwendung von Salzsäure durchgeführt wurde. Der sich abscheidende, wenig lösliche Komplex wird durch Erwärmung der Mischung zersetzt, wobei Stickstoff entwickelt wird, und darauf wird das Produkt in geeigneter Weise isoliert durch Verdünnen der Lösung mit Wasser, Extraktion in ein geeignetes organisches Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, Eindampfen der organischen Lösung im Vakuum zur Trockne und Umkristallisieren des festen Rückstandes zwecks Reinigung. Nach Wahl kann ein gewünschtes Säure-Additionssalz nach üblichen Arbeitsweisen hergestellt werden. Die Bromverbindung kann hergestellt werden nach einem ähnlichen Verfahren unter Ausgehen von einer Schwefelsäure-Diazotierungsreaktionslösung und einer Lösung von Cuprobromid in Bromwasserstoffsäure.

(7) Erfindungsgemäße Verbindungen, worin X in der Formel (I) ein Chlor- oder Bromatom darstellt, können auch gewonnen werden aus Verbindungen der Formel



(IX)

./11

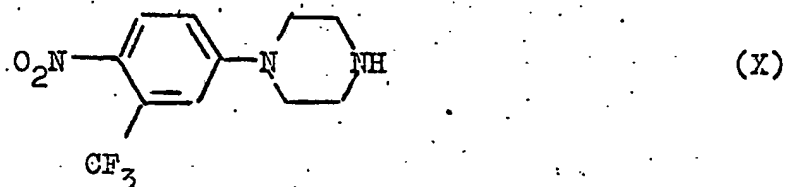
309811/1177

2242382

durch Reduzierung der Nitrogruppe zu einer Aminogruppe unter Bedingungen ähnlich denjenigen, wie für die Reduktion der Nitrosogruppe zu einer Aminogruppe der Methode (6) beschrieben, gefolgt von der Diazotierung und der Sandmeyer-Reaktion, um die Überführung der Aminogruppe in einen 4-Chlor- oder 4-Bromsubstituenten zu bewirken, wie ebenfalls bereits bei der Methode (6) beschrieben. Die Ausgangsverbindung der Formel (IX) wird geeigneterweise nach einer der drei folgenden Methoden hergestellt:

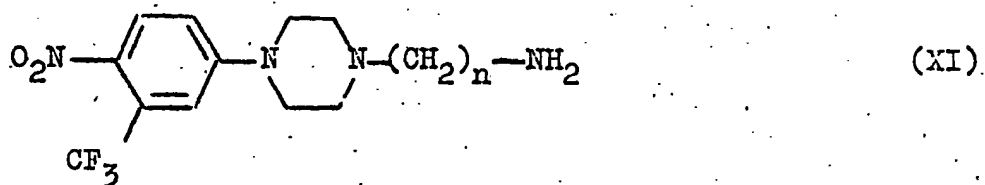
(a) Eine Verbindung der Formel (I), worin X ein Wasserstoffatom bedeutet, wird mit einem nitrierenden Gemisch nitriert, welches konzentrierte Salpetersäure und Schwefelsäure umfasst, und die verlangte 4-Nitro-3-trifluormethylphenylverbindung wird erforderlichenfalls von anderen nitrierten Derivaten, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, abgetrennt.

(b) Ein 1-Arylpiperazin der Formel



wird umgesetzt mit einem ω -R-substituierten Alkylhalogenid der Formel: $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}$, worin Hal das Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, gemäß den Bedingungen, wie bereits bei Methode (1) beschrieben.

(c) Ein ω -(4-Aryl-1-piperazinyl)-alkylamin der Formel



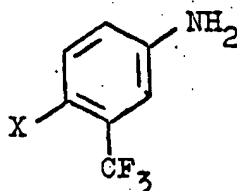
./12

309811/1177

2242382

(hergestellt nach analogen Methoden, wie bereits beschrieben für die Herstellung von Verbindungen der Formel (III)) wird einer beliebigen der Arbeitsweisen der Methoden (2), (3) und (4) unterworfen, wie bereits für die entsprechenden Des-Nitroverbindungen der Formel (III) beschrieben.

(8) Alle erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden durch Umsetzung eines Anilinderivats der Formel



(XII)

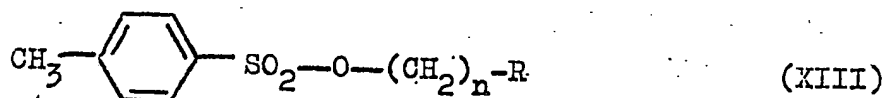
mit einer Verbindung der Formel: $\text{Y}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{R}$, worin Y eine Hydroxylgruppe oder ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom darstellt, in einem geeigneten reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, z.B. Benzol, in Gegenwart einer Säure oder einer Base, je nachdem, ob Y eine Hydroxylgruppe oder ein Halogenatom bedeutet.

Stattdessen kann für die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), worin X ein Chlor- oder Bromatom darstellt, ein Ausgangsmaterial der Formel (XII) mit X ersetzt durch eine Nitrogruppe verwendet werden und das Produkt der Formel (IX) kann in das geforderte Endprodukt mittels des Verfahrens übergeführt werden, welches bei Methode (7) angezeigt und im einzelnen bei Methode (6) beschrieben ist.

Das Ausgangsmaterial der Formel: $\text{Y}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{R}$ wird geeigneterweise hergestellt durch Umsetzen von Diäthanolamin mit einem ω -R-substituierten Alkylhalogenid der Formel: $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{R}$, worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, unter Bedingungen

2242382

- ähnlich denjenigen, wie bei Methode (1) für die Umsetzung einer solchen Verbindung mit einem 1-Aryl-piperazin der Formel (II) beschrieben. Das Produkt, eine Verbindung der Formel: $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}$ kann dann wahlweise in die Verbindung der Formel: $\text{Hal}(\text{CH}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}$ nach üblichen Arbeitsweisen für die Überführung einer primären Hydroxylgruppe in ein Halogenatom übergeführt werden. Als (9) eine Variante der schon beschriebenen Methode (1) kann das ω -R-substituierte Alkylhalogenid, $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}$, durch das Tosylat von ω -R-substituiertem Alkanol der Formel



ersetzt werden und dieses kann mit einem 1-Aryl-piperazin der Formel (I) unter ähnlichen Bedingungen umgesetzt werden.

Die Herstellung der Verbindung der Formel (II), worin X Wasserstoff ist, und Verbindungen der Formel (II), worin X Halogen ist, welche als Ausgangsmaterial für die Methoden (1) und (9) benutzt werden, ist beschrieben in der GB-PS Nr. 948 767 (US-PS Nr. 3 170 926) und in der US-PS Nr. 3 637 705.

Die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen wird noch in den folgenden Beispielen beschrieben, worin alle Temperaturen in °C angegeben sind.

Beispiel I

1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin (11,5 g) wurde zu einer Mischung aus 2-Succinimidäthylchlorid (8,1 g), wasserfreiem Kaliumcarbonat (7,0 g) und Kaliumjodid (2,0 g) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde auf 100° C erwärmt und auf dieser Temperatur während 24

309811/1177

./14

BAD ORIGINAL

2242382

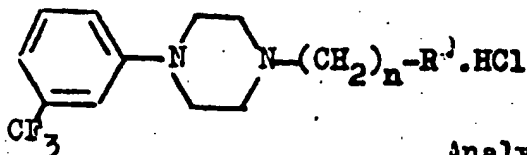
Stunden gehalten, wonach sie gekühlt und in Wasser (250 ml) gegossen wurde. Die wässrige Lösung wurde mit Diäthyläther (3 x 100 ml) extrahiert und die organischen Schichten vereinigt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Ein braunes Öl wurde erhalten, welches anschließend kristallisierte. Umkristallisieren aus Petroläther (Siedebereich 80-100° C) lieferte ein reineres kristallines Produkt, aus welchem das Hydrochloridsalz durch Zusatz von ätherischer Chlorwasserstoffsäure zu einer ätherischen Lösung der freien Base und Gewinnung des ausfallenden Niederschlags durch Abfiltrieren hergestellt wurde. Das Salz wurde aus einer Mischung von Methanol und 2-Butanon unter Gewinnung von 9,1 g an reinem 1-(2-Succinimidäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazinhydrochlorid als weiße Kristalle (Schmelzpunkt 239-241° C) umkristallisiert.

Analyse:

Gefunden C 51,9; H 5,5; N 10,7 %
Erforderlich für $C_{17}H_{20}F_3N_3O_2 \cdot HCl$: C 52,1; H 5,4; N 10,7 %

Beispiele II und III

Durch gleiche Methoden wie die des Beispiels 1 wurden Verbindungen der folgenden Tabelle aus 1-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin und dem geeigneten cyclischen ω -Amidoalkylchlorid hergestellt.



Beispiel	R	n	Schmelzpunkt °C	Analyse % (Theorie in Klammern)		
				C	H	N
II		3	233-5°	51,1 (51,1)	5,5 5,9	10,0 9,9
III		2	195-200°	52,7 (53,0)	5,9 5,7	9,7 (10,5)

309811/1177

2242382

Beispiel IV

Zu einer Lösung von 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin (5,5 g) in Benzol (50 ml) wurde Äthylisocyanataacetat (2,6 g) zugegeben und die Mischung wurde unter Rückfluß während einer Stunde erwärmt, bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der gummiartige feste Rückstand wurde in Petroläther (Siedebereich 40-60° C) verrieben, das Lösungsmittel abdekantiert und das Feste aus wässriger Methanol-lösung umkristallisiert, wodurch 1-[2-(3-{Äthoxycarbonylmethyl}-ureido)äthyl]-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin (7,1 g) als weisse Kristalle (Schmelzpunkt 126-8° C) erhalten wurde.

Analyse:

Gefunden C 54,0; H 6,3; N 14,0 %
Erforderlich für $C_{18}H_{25}F_3N_4O_3$: C 53,7; H 6,25; N 13,9 %

Das Produkt der vorgehenden Stufe (5,3 g) wurde in einem Ölbad auf 180° C erwärmt und bei dieser Temperatur 2 Stunden gehalten. Die sich ergebende glasartige feste Substanz wurde gekühlt und aus einer Mischung von Benzol und Petroläther umkristallisiert, wodurch ein cremefarbiger fester Stoff erhalten wurde. Die Bildung des Hydrochloridsalzes des Produktes wurde in üblicher Weise durchgeführt und dieses wurde aus Methanol umkristallisiert, wodurch 3,3 g an 1-[2-(2,4-Dioxo-3-imidazolidinyl)äthyl]-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazinhydrochlorid (Schmelzpunkt 300-310° C) erhalten wurden.

Analyse:

Gefunden C 49,2; H 5,1; N 14,1 %
Erforderlich für $C_{16}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot HCl$: C 48,9; H 5,1; N 14,3 %

./16

309811/1177

2242382

Beispiel V

Zu einer gerührten Mischung aus 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin (5,46 g) und Triäthylamin (4,04 g) in Benzol (70 ml) wurde Äthylbromacetat (3,34 g) zugesetzt, worauf eine weiße feste Substanz ausfiel. Das Rühren bei Raumtemperatur wurde während 14 1/2 Stunden fortgesetzt, wonach Wasser zugegeben, die wässrige Schicht durch Zusatz wässriger Natriumhydroxydlösung basisch gemacht und die Benzolschicht von der wässrigen Schicht abgetrennt wurde. Die letztere wurde mit frischem Benzol extrahiert und die vereinigten Benzollösungen im Vakuum eingedampft, wodurch ein farbloses Öl (7,2 g) erhalten wurde.

Ein Teil des Öls wurde in das Hydrochloridsalz des Produktes in üblicher Weise übergeführt, welches dann aus einer Mischung von Methanol und Isopropanol, Methanol und 2-Butanon und aus Äthanol umkristallisiert wurde, wodurch 1-[2-(Äthoxycarbonylmethyl)aminoäthyl]-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazindihydrochlorid (Schmelzpunkt 199-201° C) als weiße Kristalle erhalten wurde.

Analyse:

Gefunden

C 46,6; H 6,4; N 9,7 %

Erforderlich für $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2 \cdot 2HCl$: C 47,2; H 6,1; N 9,7 %

Eine Mischung der rohen freien Base aus der vorhergehenden Stufe (5,39 g) und Methylisocyanat (1,2 g) in Dimethylformamid (50 ml) wurde bei 60° C während 6 Stunden gerührt. Die Mischung wurde dann gekühlt und Wasser zugegeben, worauf sich ein Öl teilweise abtrennte. Versuche, das Öl in einer angemessenen Menge Chloroform zu lösen, misslangen und das Ganze wurde daher im Vakuum zu einem Öl eingedampft, aus welchem das Hydrochloridsalz in üblicher Weise gebildet wurde. Das Salz wurde dann aus Äthylacetat, welches eine

BAD ORIGINAL

./17

3098117/1177

2242382

Spur Methanol nithielt, und aus einer Mischung von Isopropanol und Methanol umkristallisiert, wodurch 1,5 g 1-[2-(2,4-Dioxo-3-methyl-1-imidazolidinyl)äthyl]-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazinhydrochlorid als weiße Nadeln (Schmelzpunkt $231-2^{\circ}$ C) erhalten wurden.

Analyse:

Gefunden

C 50,37; H 5,37; N 13,62 %

Erforderlich für $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl$: C 50,31; H 5,22; N 13,8 %

Beispiel VI

1-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)piperazin (5,0 g) wurde zu einer Mischung aus 2-Succinimidoäthylchlorid (3,9 g), wasserfreiem Kaliumcarbonat (2,65 g) und Kaliumjodid (0,75 g) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) zugegeben und die Mischung auf 100° C erwärmt, bei welcher Temperatur sie während 19 Stunden gehalten wurde. Die Lösung wurde dann gekühlt, in Wasser (250 ml) gegossen und die wässrige Lösung mit Diäthyläther (3 x 100 ml) extrahiert, die organischen Schichten vereinigt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft, wodurch ein Öl erhalten wurde, welches anschließend kristallisierte. Umkristallisieren aus Petroläther (Siedebereich $80-100^{\circ}$ C) lieferte hellgelbe Kristalle, aus welchen das Hydrochloridsalz durch Zusatz ätherischer Chlorwasserstofflösung zu einer ätherischen Lösung der freien Base gebildet und durch Abfiltrieren des entstandenen Niederschlags gewonnen wurde. Das Salz wurde aus einer Mischung von Methanol und 2-Butanon umkristallisiert und ergab 1,8 g an reinem 1-(4-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-4-(2-succinimidoäthyl)piperazinhydrochlorid (Schmelzpunkt $256-7^{\circ}$ C).

Analyse:

Gefunden

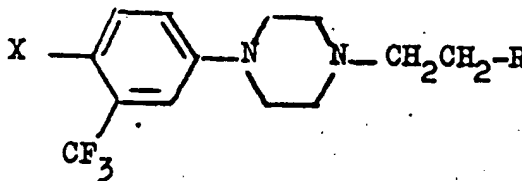
C 48,1; H 4,7; N 9,7 %

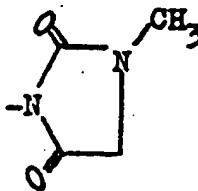
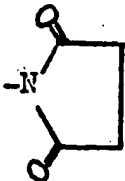
Erforderlich für $C_{17}H_{19}ClF_3N_3O_2 \cdot HCl$: C 47,9; H 4,7; N 9,8 %

2242382

Beispiele VII und VIII

Durch Verfahren ähnlich wie das in Beispiel 1 beschriebene wurden die Verbindung n der folgenden Tabell aus 1-(4-Halo-3-trifluormethylphenyl)piperazin und dem geeigneten cyclischen ω -Amidoalkylchlorid hergestellt.

	X					
Beispiel	X	R	Schmelzpunkt °C freie Base und Salzform	Analyse % (Theorie in Klammern)		
				C	H	N

VII	Cl		227-8° (Dihydrochlorid)	42,5 (42,75)	4,6 (4,64)	12,0 (11,7)
VIII	Br		122-3° (freie Base)	47,02 (47,0)	4,39 (4,37)	10,14 (9,67)

Beispiel IX

Zu einer gerührten Lösung von 1-(2-Aminoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin (2,73 g) in 50 %-iger wässriger Essigsäure (50 ml) bei Raumtemperatur wurde tropfenweise eine Lösung von Brom (1,75 g) in 50 %-iger wässriger Essigsäure (15 ml) zugesetzt. Innerhalb 5 Minuten nach Vollen-
dung des Bromzusatzes war die Lösung von ihrer anfänglichen roten Farbe farblos geworden.

309811/1177

. / 11

2242382

Rühren bei Raumtemperatur wurde während einer weiteren 1/2 Stunde fortgesetzt und darauf wurde die Lösung eine Woche lang stehen gelassen.

Die Lösung wurde darauf im Vakuum zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft und das rohe Produkt durch Zusatz wässriger Natriumhydroxydlösung basisch gemacht. Das Ganze wurde dann mit Diäthyläther mehrere Male extrahiert. Die ätherischen Extrakte wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Öl (etwa 3,5 g) eingedampft.

Nach üblicher Arbeitsweise wurde das Hydrochloridsalz des Produkts aus dem Öl hergestellt und aus Methanol umkristallisiert, wodurch 2,0 g 1-(2-Aminoäthyl)-4-(4-brom)-3-trifluormethylphenyl)piperazin (Schmelzpunkt $226-8^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung) erhalten wurden.

Analyse:

Gefunden:

C 34,02; H 4,52; N 9,00%

Erforderlich für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_3 \cdot 3\text{HCl}$: C 33,83; H 4,37; N 9,10%

Eine Mischung aus dem Aminprodukt der vorstehenden Stufe (3,3 g, freie Base, isoliert aus dem salzsauren Salz durch Basischmachen) und Bernsteinsäureanhydrid (0,94 g) wurde mittels eines Ölbadess auf 190°C erwärmt und zum Abkühlen auf Raumtemperatur stengelassen. Während des Erwärms wurde Gasentwicklung beobachtet und die Ölreaktionsmischung wurde dunkel. Das rohe Produkt wurde einmal aus absolutem Athanol zur Gewinnung von zwei Ernten (0,9 g und 0,4 g) eines kristallinen Produktes (Schmelzpunkt $123-123,5^{\circ}\text{C}$ für die erste Ernte) kristallisiert.

Ein Mischschmelzpunkt von $123,5-124^{\circ}\text{C}$ wurde für die Mischung dieses Produktes (erste Ernte) mit dem Produkt des

2242382

Beispiels VIII beobachtet, und Vergleich der Infrarotspektren bestätigte seine Identität mit dem Produkt des Beispiels VIII.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen starke anorektische Agentien mit Vorteilen gegenüber den im Gebrauch befindlichen sind.

Dies wurde durch Prüfungen gezeigt, worin ihre anorektische Wirkung bei Ratten gemessen wurde. Bei einer dieser Prüfungen wurde der Appetit für geschälte Kartoffeln einer Gruppe von Ratten, welche während 18 Stunden vor der oralen Verabreichung von 10 mg/kg der zu prüfenden Verbindung (als freie Base) gehungert hatten und denen dann der Zutritt zu den Kartoffeln 1/2 Stunde später ermöglicht wurde, gemessen nach 2 und 5 Stunden von dem Zeitpunkt der Darbietung der Nahrung, verglichen mit dem Appetit einer zweiten Gruppe von Kontrollratten, welche der gleichen Nahrungsbeschränkung ausgesetzt worden waren, welchen jedoch nur der Träger für die Testverbindung, üblicherweise destilliertes Wasser, verabreicht worden war. Die erste Gruppe zeigte eine beträchtlich verringerte Aufnahme an Kartoffeln verglichen mit der zweiten Gruppe (Kontrolle) nach 2 Stunden, eine Situation, die sich während der restlichen 3 Stunden nicht umkehrte. Das 2 Stunden-Ergebnis bewies die Anwesenheit einer anorektischen Aktivität der verabreichten besonderen Verbindung, während das 5 Stunden-Ergebnis ihre Daueraktivität bewies. Bei einer zweiten ähnlichen Prüfung wurden verschiedene Dosen verabreicht, um eine Dosis zu berechnen, welche die Verringerung der Nahrungsaufnahme um 50 % verursachte, verglichen mit derjenigen der Kontrolltiere bei 2 Stunden (ED_{50} 2 Stunden), und eine Dosis, welche diese Wirkung bei 5 Stunden (ED_{50} 5 Stunden) hervorrief. Ein Vergleich zwischen den ED_{50} -Werten bei 2 und

./21

309811/1177

bei 5 Stunden, wie in dem zuvor beschriebenen Grundversuch, ergab ein Anzeichen für die Dauerwirkung der Testverbindung.

Um die Abwesenheit einer Reizung oder Beruhigung des zentralen Nervensystems oder sonstige Einwirkung auf dieses zu zeigen, wurde Ratten die Testverbindung oral 2 Stunden, bevor sie einzeln in Abteilungen eines Aktivitätsrecorders gebracht wurden, gegeben und ihre locomotorische Aktivität wurde gemessen durch elektronisches Zählen der Unterbrechungen von zwei schmalen Lichtstrahlen, die zwischen Lichtquellen und photoelektrischen Zellen längs des Bodens von jedem Abteil während einer Zeit von 10 Minuten hindurchgingen. Das durchschnittliche Ergebnis für 12 Tiere wurde verglichen mit demjenigen der Kontrolltiere in der gleichen Zeit. Die Dosierungen wurden verändert, um diejenige Dosis zu berechnen, welche erforderlich war, um die locomotorische Aktivität um 50 % zu steigern oder zu senken im Vergleich mit dem Wert, wie er unter Verwendung der Kontrolltiere (ED₅₀ 2 Stunden) erhalten wurde. Die ED₅₀ (2 Stunden)-Werte für anorektische und locomotorische Aktivität wurden dann verglichen, wobei ein Verhältnis

$$\frac{\text{ED}_{50} \text{ locomotorische Aktivität}}{\text{ED}_{50} \text{ Anorexia}} \quad (\text{jedes bei 2 Stunden}) \text{ größer}$$

als 12 als Anzeichen eines selektiven anorektischen Effektes betrachtet wurde, welcher mit einer Wirkung der Testverbindung hinsichtlich der Erregung oder Depression des zentralen Nervensystems nicht verbunden ist. Wenig Drogentoleranz wurde von den Ratten für die verabreichten Verbindungen in einer Menge von 10 mg/kg/Tag über eine Zeit von mehreren Wochen gezeigt, in welcher die anorektische Aktivität in hohem Grad über die Zeit hinaus nach nur einer geringen Abnahme während der ersten Behandlungswoche beibehalten wurde.

Solche Testergebnisse zeigten, daß Verbindungen der Formel (I), worin n 2 ist, und solche der Formel (I), worin R eine Succinimidgruppe bedeutet, bevorzugte Klassen von Verbindungen sind. Erfindungsgemäße Verbindungen mit diesen beiden Merkmalen der Formel (I) werden besonders bevorzugt. Unter den besten erfindungsgemäßen Verbindungen sind 1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)-piperazin und 1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(4-chlor-3-trifluormethylphenyl)piperazin, das sind die Verbindungen der obigen Beispiele I und VI.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein verabreicht werden, werden aber im allgemeinen in Mischung mit ungiftigen Trägern oder Verdünnern, ausgewählt unter Berücksichtigung der beabsichtigten Verabreichungsweise und vergleichbar mit der pharmazeutischen Standardpraxis, verabreicht. Beispielsweise können sie oral in Form von Tabletten verabreicht werden, welche solche Exzipientien wie Stärke oder Laktose enthalten, oder in Kapseln, entweder allein oder in Mischung mit Exzipientien, oder in der Form von Elixieren oder Suspensionen, welche Geschmacks- oder Farbstoffe enthalten. Sie können parenteral injiziert werden, beispielsweise intramuskulär oder subkutan. Für parenterale Verabreichung werden sie am besten in der Form steriler wässriger Lösungen verwendet, welche andere lösliche Substanzen, beispielsweise genügend Salze oder Glukose, enthalten, um die Lösung isotonisch zu machen.

Zur Verabreichung an Menschen zur Bekämpfung einer Neigung zur Fettsucht durch Verringerung des Appetits wird erwartet, daß orale Dosen der erfindungsgemäßen Verbindungen im Bereich von 0,01 bis 10 mg/kg/Tag, wahrscheinlicher von 0,1 bis 1 in einer einzigen Dosis oder in geteilten Dosen ausreichen. Somit bei erwachsenen Patienten, welche 50 bis

2242382

80 kg wiegen, sollten einzelne Tabletten oder Kapseln zur Verabreichung einmal am Tag oder bis zu viermal pro Tag von 1 bis 200 mg, besser 5 bis 80 mg, aktiven Bestandteil in einem geeigneten Vehikel oder Träger enthalten. Der Arzt wird in jedem Fall die wirksame Dosis bestimmen, welche am geeignetsten für den jeweiligen Patienten ist und sie wird mit Alter, Gewicht und dem Ansprechen dieses Patienten schwanken.

Geeignete Kapseldosierungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen werden noch in dem folgenden Beispiel gegeben.

Beispiel X

Das Produkt von Beispiel I, 1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinhydrochlorid wurde in die freie Base übergeführt und die Verbindung wurde dann gemäß folgenden Ansätzen in Kapselform gebracht:

<u>Kapsel (A)</u>	<u>mg/Kapsel</u>
1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin (freie Base, aktiver Bestandteil)	5
Maisstärke	110
Lactose	225
Gleitmittel (9 Teile Magnesiumstearat auf 1 Teil Natriumlaurylsulfat)	8
Gesamtgewicht der Bestandteile	348

<u>Kapsel (B)</u>	
1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin (freie Base, aktiver Bestandteil)	20
Maisstärke	110
Lactose	250
Gleitmittel (9:1 Magnesiumstearat:Natriumlaurylsulfat)	8
Gesamtgewicht der Bestandteile	388

309811/1177

./24

BAD ORIGINAL

2242382

<u>Kapsel (C)</u>	<u>mg/Kapsel</u>
1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(3-trifluormethyl-phenyl)piperazin (freie Base, aktiver Bestandteil)	40
Maisstärke	100
Lactose	200
Gleitmittel (9:1 Magnesiumstearat:Natrium-laurylsulfat)	8
Gesamtgewicht der Bestandteile	<hr/> 348

In jedem Fall wurde der aktive Bestandteil mit der Maisstärke, Lactose und der Hälfte des Gleitmittels (das letztere wurde durch ein 60-Maschensieb gesichtet), vermengt und die Mischung wurde zu durch ein 30-Maschensieb hindurchgehenden Granalien verpresst.

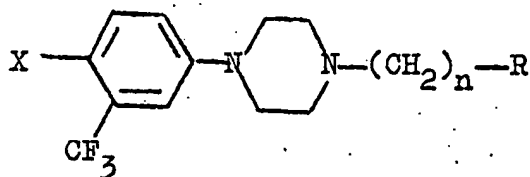
Die restliche Hälfte an Gleitmittel wurde dann eingemischt und die Mischung dann in harte Gelatinekapseln geeigneter Größe gefüllt.

./25

309811/1177

Patentansprüche

- ①. Piperazinverbindungen der Formel



worin bedeuten:

R eine Succinimid-, Glutarimid-, 2,4-Dioxo-1(oder 3)-imidazolidinyl- oder 2,4-Dioxo-1-(oder 3)-hexahydropyrimidinylgruppe, wobei die zwei letzten Gruppen wahlweise an dem Iminostickstoffatom mit einer Methyl- oder Äthylgruppe substituiert sein können;

X ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und n 2 oder 3;

und ihre nichtgiftigen Säure-Additionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Wasserstoffatom ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom ist.
4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß n 2 ist.
5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Succinimidgruppe ist.
6. 1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und seine nichtgiftigen Säure-Additionssalze.

2242382

7. 1-(2-Succinimidoäthyl)-4-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)piperazin und sein nichtgiftigen Säure-Additionssalze.
8. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche in Mischung mit einem nichtgiftigen Träger oder Verdünner enthält.
9. Pharmazeutisches Präparat gemäß Anspruch 8 in Form einer Tablette oder Kapsel mit einem Gehalt von 5 bis 80 mg einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 in Mischung mit einem nichtgiftigen Trägermaterial.
10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Präparates zum Verringern des Appetits beim Menschen und zur Bekämpfung einer Neigung zur Fettsucht.

309811/1177

THIS PAGE BLANK (USPTO)